

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасва, 2013
УДК 616.61 — 008.6 — 053.2

Опыт применения препарата «Рефортан» при нефротическом синдроме у детей

Т.В.Ярошевская, Т.Г.Каратаевская, Е.В.Медведская

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
(ректор — академик НАМН Украины, профессор Г.В.Дзяк),
КУ «Детская городская клиническая больница №2 ДООС»
Днепропетровск, Украина

В статье обсуждается позитивный опыт использования препарата «Рефортан» в комплексной терапии гиповолемического варианта нефротического синдрома у 13 детей.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, «Рефортан».

Введение

Нефротический синдром (НС) — симптомокомплекс, характеризующийся значительной протеинурией (более 50 мг/кг в сутки), гипопроteinемией, гипоальбуминемией (ниже 25 г/л), гиперлипидемией, гиперхолестеринемией, распространенными отеками. Однако в ряде случаев даже при выраженной гипоальбуминемии отеки не формируются, тогда говорят о неполном НС, патогенез которого не до конца изучен [1, 2, 5, 6].

Параллельно с нарушениями белкового и липидного обмена при НС часто развиваются изменения в системе гемокоагуляции; как правило, активируются различные механизмы гемостаза, снижается уровень антитромбина III и других естественных антикоагулянтов из-за потерь с мочой. Гиперкоагуляции способствует также усилению адгезии и активации тромбоцитов при их локально-почечной активации. В связи с этим НС относят к числу состояний с возможностью развития локального или диссеминированного внутрисосудистого свертывания [5].

НС объединяет в себе различные первичные и вторичные гломерулярные заболевания, развивающиеся на фоне иммунозависимой патологии почек. Первичный нефротический синдром чаще является проявлением острого или хронического гломерулонефрита, также может быть врожденным или инфантильным, в том числе при синдромах Дениса-Драша и Фрайзера. Синдром Дениса-Драша описывается как совокупность дисгенезии гонад (чаще ложный мужской гермафродитизм), опухоли Вильмса и паренхиматозной нефропатии, проявляющей-

ся НС. Близкий по сути симптомокомплекс с частым развитием гонадобластомы, но без опухоли Вильмса — синдром Фрайзера [3].

Вторичный НС может формироваться при ряде инфекционных заболеваний, внутриутробных инфекций, при структурном дизэмбриогенезе почечной ткани, тромбозе почечных вен. Кроме того, вторичный НС возможен при ряде наследственных и хромосомных заболеваний и синдромов, болезнях обмена веществ, системных заболеваниях соединительной ткани [2].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10, Женева, 1995) НС включен под шифром N04. Заболеваемость НС составляет 5-7 случаев в год на 100 тыс. детского населения, распространенность — 15,7 случая на 100000 детей [6].

Морфологически НС может быть представлен гломерулонефритом (ГН) с минимальными изменениями в гломерулах (37%), мембранопролиферативным ГН (23%), мезангиопролиферативным ГН, фибропластическим ГН, мембранозной нефропатией, фокально-сегментарным гломерулосклерозом. В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к росту фокально-сегментарного гломерулосклероза (до 15-20% от общего количества больных с НС) [3, 6]. При нефротическом синдроме с минимальными изменениями (НСМИ) гломерулярная базальная мембрана проницаема преимущественно для низкомолекулярных белковых молекул (альбумин), поэтому протеинурия носит селективный характер. Более выраженные изменения гломерулярного фильтра приводят к

филтрации крупных белков (глобулинов), что обуславливает неселективную протеинурию.

Природа многих вариантов НС остается неизвестной. Предрасполагающие факторы к формированию НС, роль которых в настоящее время доказана, следующие: высокая частота аллергических заболеваний у детей и в их семьях [2], хроническая латентная вирусная инфекция (гепатит В, цитомегаловирус) [6], достоверно чаще у больных встречаются антигены гистосовместимости HLA A5, B12, B27, DR5, DR7 [3, 6].

Повреждение клубочков почек при НС сопровождается значительным увеличением экскреции белков с мочой, которая может достигать 20-50 г/сут. Генез протеинурии связан с потерей анионного заряда на внешней пластине базальной мембраны, фокальным отслоением малых ножек подоцитов от гломерулярной базальной мембраны, снижение мнестрина в зонах с исчезновением ножек подоцитов. Последствием протеинурии является возникновение других признаков НС, прежде всего гипальбуминемии, существенного снижения онкотического давления, при этом часть плазмы перемещается в тканевый интерстиций, а объем циркулирующей крови падает. В ответ на снижение объема внутрисосудистой жидкости стимулируются компенсаторные механизмы, направленные на поддержание нормоволемии, в первую очередь активируется синтез ренина с образованием ангиотензина II с последующей усиленной продукцией альдостерона, вызывающего увеличение реабсорбции натрия почками [2, 3, 5].

Низкое коллоидно-осмотическое давление ведет к задержке натрия, внеклеточному накоплению воды, уменьшению объема плазмы крови. В результате формируется гиповолемический вариант НС, опасный из-за высокого риска осложнений — тромботических и тромбоэмболических и особенно нефротического криза [5].

НС требует проведения «агрессивных» методов патогенетической иммуносупрессивной терапии, в ряде случаев — гепарина (действует на неиммунные факторы прогрессирования). В качестве иммуносупрессивных препаратов используются традиционные неселективные препараты (глюкокортикоиды, цитостатики и антиметаболиты) и селективные иммунодепрессанты (циклоsporин А, такролимус, мофетиламикофенолат). К сохраняющим патогенетическим средствам с нефропротекторным действием относятся антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, блокаторы ре-

нин-ангиотензиновых рецепторов (БРА), мембраностабилизаторы [1, 5, 7].

С целью купирования отеочного синдрома используются петлевые, тиазидные, калийсодержащие диуретики. Из-за низкого онкотического давления, уменьшения уровня транспортных протеинов, высокой конкуренции за них со стороны кортикостероидов, выраженного отека интерстициальной ткани почек, значительно затрудняющего доставку диуретиков к канальцам, и потери с мочой связанного с альбумином фуросемида эффективность мочегонных средств снижается [3].

Большое значение приобретает инфузионная терапия с целью коррекции гиповолемии, повышения коллоидно-осмотического давления, улучшения микроциркуляции, ликвидации отеочного синдрома. Из средств, повышающих осмотическое давление в сосудистом русле с последующим увеличением ультрафильтрата в просвете канальцев, могут использоваться повторные введения альбумина. Однако использование альбумина ограничено из-за его кратковременного эффекта, значительного увеличения протеинурии и прогрессирования белковой дистрофии нефротелия проксимального отдела нефрона при многократных инфузиях. Введение экзогенного альбумина приводит к накоплению его в интерстициальном пространстве, что чревато развитием отека легких [3, 6]. При наличии отягощенного аллергоанамнеза, при других причинах (например, отказе родителей от введения препаратов крови ребенку) применение альбумина затруднено.

Альтернативой может быть введение низкомолекулярных декстранов в сочетании с петлевыми диуретиками. В последнее время используются производные гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), в число которых входит препарат «Рефортан» («Берлин-Хеми»).

Препарат представляет собой коллоидный плазмозаменяющий раствор для инфузий, 6% раствор ГЭК в 0,9% растворе натрия хлорида. Раствор «Рефортан» характеризуется средней молекулярной массой 200000 дальтон и степенью замещения 0,45-0,55. «Рефортан» — изоонкотический, слабый гипертонический раствор. Препарат повышает коллоидно-осмотическое давление, оказывает волемический и гемодилюционный эффект, обладает гемодинамическим действием, препятствует развитию гипоксии, снижает риск появления нарушений микроциркуляции и развития ацидоза. ГЭК может уменьшать сосудистый отток и отеки благодаря своей способности физически промывать дефектные капилляры.

«Рефортан» надежно связывает и удерживает воду в сосудистом русле, препятствуя переходу жидкости в клетки и межклеточное пространство, снижает активность свертывающей системы крови, что при лабораторном исследовании выражается в удлинении временных показателей коагулограммы: тромбинового, активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), времени Квика. Причиной этого в первую очередь является снижение содержания факторов свертывания (фибриногена, протромбина и т.д.) за счет гемодилюции.

Период полувыведения после окончания инфузии 500 мл «Рефортана» составляет около 6 часов. Препарат в организме не кумулирует. ГЭК по структуре сходен с эндогенным гликогеном, поэтому не вызывает аллергических реакций и характеризуется хорошей переносимостью [4].

Целью исследования явилось изучение эффективности использования препарата «Рефортан» в комплексной терапии нефротического синдрома.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе нефрологического отделения Днепропетровской детской городской клинической больницы №2.

Нами были обследованы 13 детей в возрасте от 1,5 до 16 лет с длительностью заболевания от 2 недель до 5 лет. Среди обследованных — 6 девочек и 7 мальчиков. Диагноз НС устанавливали на основании следующих критериев: протеинурии более 50 мг/кг/сут., гипоальбуминемии менее 25 г/л, гиперхолестеринемии более 5 ммоль/л, наличии выраженных отеков. Разделение больных на стероидрезистентных и стероидчувствительных осуществлялось в соответствии с ответом на стандартный курс стероидной терапии в течение 8 недель (преднизолон 2 мг/кг/сут.).

Пациенты с первых дней пребывания в стационаре до купирования отечного синдрома получали инфузии «Рефортана» в суточной дозе 6-8 мл/кг на фоне стандартной терапии, регламентированной протоколом лечения детей с НС согласно Приказу МЗ Украины №436 от 31.08.2004 г. Наличие артериальной гипертензии, значительное снижение скорости клубочковой фильтрации, снижение гематокрита, которые могли свидетельствовать о гиперволемии, служили противопоказаниями к назначению препарата и критериями исключения.

Основными критериями эффективности лечения было уменьшение степени выраженности,

а затем и исчезновение отечного синдрома. Вспомогательными критериями были: динамика тяжести общего состояния, данных лабораторных и клинических анализов крови и мочи, биохимических показателей, результатов ультразвукового исследования.

Оценка ведущих симптомов проводилась по балльной шкале: 0 баллов — отсутствие симптома, 1 балл — слабая степень выраженности, 2 балла — умеренная выраженность, 3 балла — выраженная степень. Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета современных статистических прикладных программ «Statistics for Windows». Для оценки достоверности различий средних величин использовался критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам клинико-лабораторного исследования, у всех детей НС был проявлением острого или хронического гломерулонефрита. Стероидчувствительный НС наблюдался у 11 пациентов, у 2 — частично стероидрезистентный вариант. Фильтрационная функция почек была нарушена у 3 детей.

Обследованные дети предъявляли жалобы на повышение температуры, появление отеков, боли в поясничной области, утомляемость, вялость, снижение диуреза. Подавляющее большинство заболело после вирусных инфекций (9 пациентов), переохлаждения (3), вакцинации (1). В анамнезе имелись указания на пищевую и медикаментозную аллергию у 7 детей, наличие хронической герпетической инфекции (у 3-х), обнаружены антитела к антигенам вируса Эпштейна-Барра (у 2-х) и цитомегаловируса (у 1 ребенка).

При осмотре высокий стигмальный индекс (свыше 5 стигм дисэмбриогенеза) был отмечен у 5 больных. У всех детей присутствовали выраженные периферические отеки — на лице, туловище, конечностях, мошонки и половых губах; у 5 детей также отмечались полостные отеки — наличие жидкости в брюшной полости, гидроперикард. При ультразвуковом исследовании имело место увеличение размеров почек, снижение их эхогенности, неоднородность, зернистость паренхимы, у 3 детей — нарушение дифференцировки коркового и мозгового вещества.

Все обследованные дети находились на бессолевой диете с ограничением вводимой жидкости в пределах выведенной за предыдущие сутки и патологических потерь +200 мл.

На момент обследования все пациенты получали иммуносупрессивную терапию преднизоло-

лоном. Кроме этого, дети получали антибактериальную терапию, ингибиторы АПФ, БРА, по показаниям — гепарин, антиагреганты. Наличие выраженного отеочного синдрома требовало использования средств, повышающих осмотическое давление в сосудистом русле с последующим увеличением ультрафильтра в просвете канальцев. Регулярная инфузионно-диуретическая терапия с применением фуросемида проводилась у всех больных в период наличия выраженных и умеренно выраженных отеков.

У детей на фоне внутривенного введения «Рефортана» в сочетании с фуросемидом наблюдали значимое увеличение диуреза уже в первые дни терапии. Со второго дня средние значения гематокрита достоверно повышались ($p < 0,05$), нормализация показателя наступала в среднем к 5-6 дню. Полное купирование отеков при этом происходило в сроки от 5 дней до 3 недель, чаще к концу второй недели. На фоне лечения общее состояние детей постепенно улучшалось, симптомы интоксикации купировались на протяжении первых 7-10 дней.

Важным показателем динамики заболевания был уровень протеинурии у обследованных детей. На фоне лечения достоверное снижение протеинурии происходило уже на протяжении первой недели терапии, но у части детей (15,4%) она сохранялась на протяжении всего времени пребывания в стационаре. Стойкий мочево́й синдром отмечался у 2 детей с частично гормонорезистентным вариантом НС. Динамика гипоальбуминемии также имела отчетливую позитивную тенденцию от $21,5 \pm 3,8$ г/л в первый день в стационаре до $35,6 \pm 4,1$ г/л на 7-й день. У большинства детей данный симптом был купирован к концу второй недели лечения. Имело значение отсутствие отрицательной динамики показателей креатинина на фоне лечения даже при транзиторном повышении данного параметра у 3 детей в начале заболевания. Активность трансаминаз ни у одного из детей исходно не была повышена и в динамике не возрастала.

Динамика интегрального показателя выраженности основных клинических проявлений НС в баллах — отеочный и интоксикационный синдромы, протеинурия, гипоальбуминемия, гиперлиппротеинемия — была следующей.

В первый день наблюдения средняя балльная оценка клинических симптомов у курируемых детей составила 12,4. Выраженность основных симптомов на третий день терапии была 10,2; на 7-й — 7,8; на 14-й — 2,9. На протяжении третьей недели лечения динамика симптомов в баллах уже была не столь явно выражена, на 21-й день средняя оценка в баллах составила 1,8. Несмотря на то, что отеочный синдром был купирован, иные проявления заболевания — мочево́й синдром, изменения в общем и биохимическом анализе крови — в ряде случаев сохранялись.

Переносимость «Рефортана» во всех случаях была хорошая, побочных явлений при применении препарата не отмечалось. Ни в одном случае отмены препарата не потребовалось.

Выводы

1. Наличие выраженных отеков и симптомов гиповолемии у детей с нефротическим синдромом обуславливает в комплексе терапевтических мероприятий необходимость проведения инфузионной терапии, направленной на коррекцию коллоидно-осмотического давления, гемодинамики, микроциркуляции.

2. Препарат ГЭК «Рефортан» показан при гиповолемическом варианте нефротического синдрома с учетом его способности надежно связывать и удерживать воду в сосудистом русле, уменьшать проявления отеочного синдрома.

3. Комплексная терапия нефротического синдрома у детей с использованием препарата «Рефортан» позволила достичь купирования отеков и статистически значимого улучшения клинико-параклинических данных на протяжении первых трех недель пребывания в стационаре.

4. В ходе исследования отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов у обследованных пациентов.

5. С учетом данных о влиянии «Рефортана» на коллоидно-осмотическое давление крови и гемодинамику, а также результатов собственного наблюдения об эффективности использования при высокой безопасности применения, использование препарата «Рефортан» может быть рекомендовано в комплексной терапии нефротического синдрома у детей.

Литература

1. Багдасарова И.В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей / И.В.Багдасарова, С.П.Фомина // Современная педиатрия. — 2005. — №1 (6). — С.154-158.
2. Игнатова М.С. Нефротический синдром у детей. Справочник нефролога / М.С.Игнатова, В.В.Длин, Л.С.Приходина, О.В.Шатохина. — М.: Оверлей, 2006. — 48 с.
3. Игнатова М.С., Шатохина О.В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей / М.С.Игнатова, О.В.Шатохина. — М., 2009. — 300 с.

4. Сельчук В.Ю. Плазмозамещающие препараты на основе гидроксипропилкрахмалов и их клиническое применение // В.Ю.Сельчук, Н.П.Никулин, С.С.Чистяков // МРЖ. Онкология. — 2006. —Т. 14, №14 (266). — С. 1023-1027.
5. Цыгин А.Н. Нефротический синдром / А.Н.Цыгин, О.В.Комарова, Т.В.Сергеева // Клинические рекомендации по педиатрии под ред. А.А.Баранова. — М.: Геотар-Медиа, 2005. — С.107-128.
6. Эрман М.В. Нефрология детского возраста. Руководство для врачей / М.В.Эрман. —СПб.: СпецЛит, 2010. — С.222-255.
7. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. —№18 (suppl.6). — P. 75-78.

Т.В.Ярошевська, Т.Г.Каратаєвська, О.В.Медведська. Досвід використання препарату «Рефортан» при нефротичному синдромі у дітей. Дніпропетровськ, Україна.

Ключові слова: діти, нефротичний синдром, «Рефортан».

У статті обговорюється позитивний досвід використання препарату «Рефортан» у комплексній терапії гіповолемічного варіанта нефротичного синдрому у 13 дітей.

T.V.Yaroshevskaya, T.G.Karatayevskaya, E.V.Medvedskaya. Experience of application of Refortan in nephrotic syndrome in children. Dnepropetrovsk, Ukraine.

Key words: children, nephrotic syndrome, Refortan.

Article discusses the positive experience of application of Refortan in complex therapy of hypovolemic variant of nephrotic syndrome in 13 children.

Надійшла до редакції 14.11.2012 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2013

УДК 616.145:161.831 — 009.26

Результаты дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов

И.В.Андреева, Н.В.Калина, А.А.Виноградов, С.В.Левенец

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» (ректор — профессор В.К.Ивченко),
ГЗ «Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко» (ректор — профессор В.С.Курило)
Луганск, Украина

По данным протоколов дуплексного сканирования, показатели кровотока в экстракраниальных сосудах анализируются в 20-30% случаев. Суммарный приток крови к голове по обеим общим сонным и позвоночным артериям составляет $1600,45 \pm 333,05$ мл/мин., отток по внутренним яремным венам — $1452,82 \pm 165,18$ мл/мин., что свидетельствует о несовершенстве методики и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: дуплексное сканирование, экстракраниальные сосуды.

Введение

В последние годы наметилась тенденция к росту распространенности сосудистых заболеваний головного мозга [4, 10]. Частота новых случаев острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу в экономически развитых странах в течение года составляет от 1,3 до 7,4 случая на 1000 населения. В Украи-

не частота инсультов в 2000 г. составляла 307 на 100 тыс. населения [7].

Методы исследования венозной и артериальной системы головного мозга, анатомии и топографии сосудов головы, а также кровотока в них чрезвычайно разнообразны. С введением в практику транскраниальной цветной дуплексной эхографии стало возможным не-